

Paracelso: la nascita della tossicologia

Roberto Zoppellari

Direttore UO Anestesia e Rianimazione Ospedaliera

Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

Direttore Dipartimento Emergenza

Azienda Ospedaliero Universitaria e Azienda USL di Ferrara

r.zoppellari@ospfe.it

roberto.zoppellari@unife.it

Philippus Theophrastus Bombastus von Hohenheim

- **Philippus: nome di battesimo**
- **Theophrastus: in onore del nome dell'allievo di Aristotele**
- **Bombastus von Hohenheim: nome della famiglia del padre**

- Nasce nel 1493
- Padre medico tedesco, naturalista ed alchimista
- Infanzia a Einsiedeln (Svizzera)
- Poi in Carinzia (Karnten, Austria)
- Apprende latino in monastero benedettino
- Esperienza lavorativa in miniere e fonderie
- Primi studi a Vienna



Italia, Natale 1512



Massimiliano Sforza
Duca di Milano 1512-15

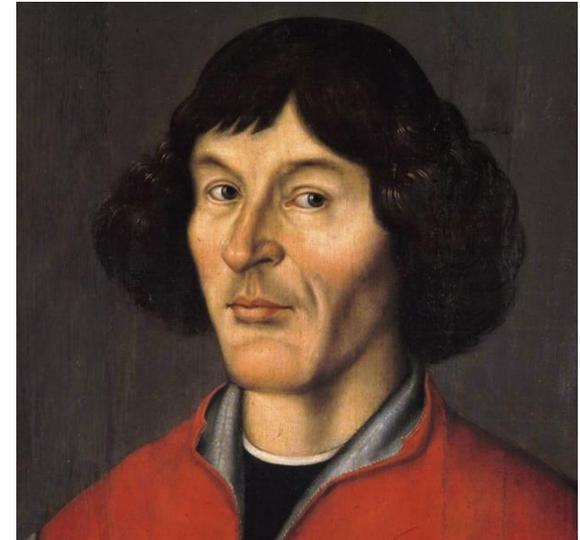
- Mercenari svizzeri conquistano Milano: al potere Massimiliano Sforza (figlio di Ludovico il Moro)
- Svizzeri controllano gran parte del Nord Italia
- Ingresso in Italia «tranquillo» per uno studente svizzero per il Brennero
- 1513: Paracelso a Ferrara

Perché Paracelso studia medicina a Ferrara?

1513-15

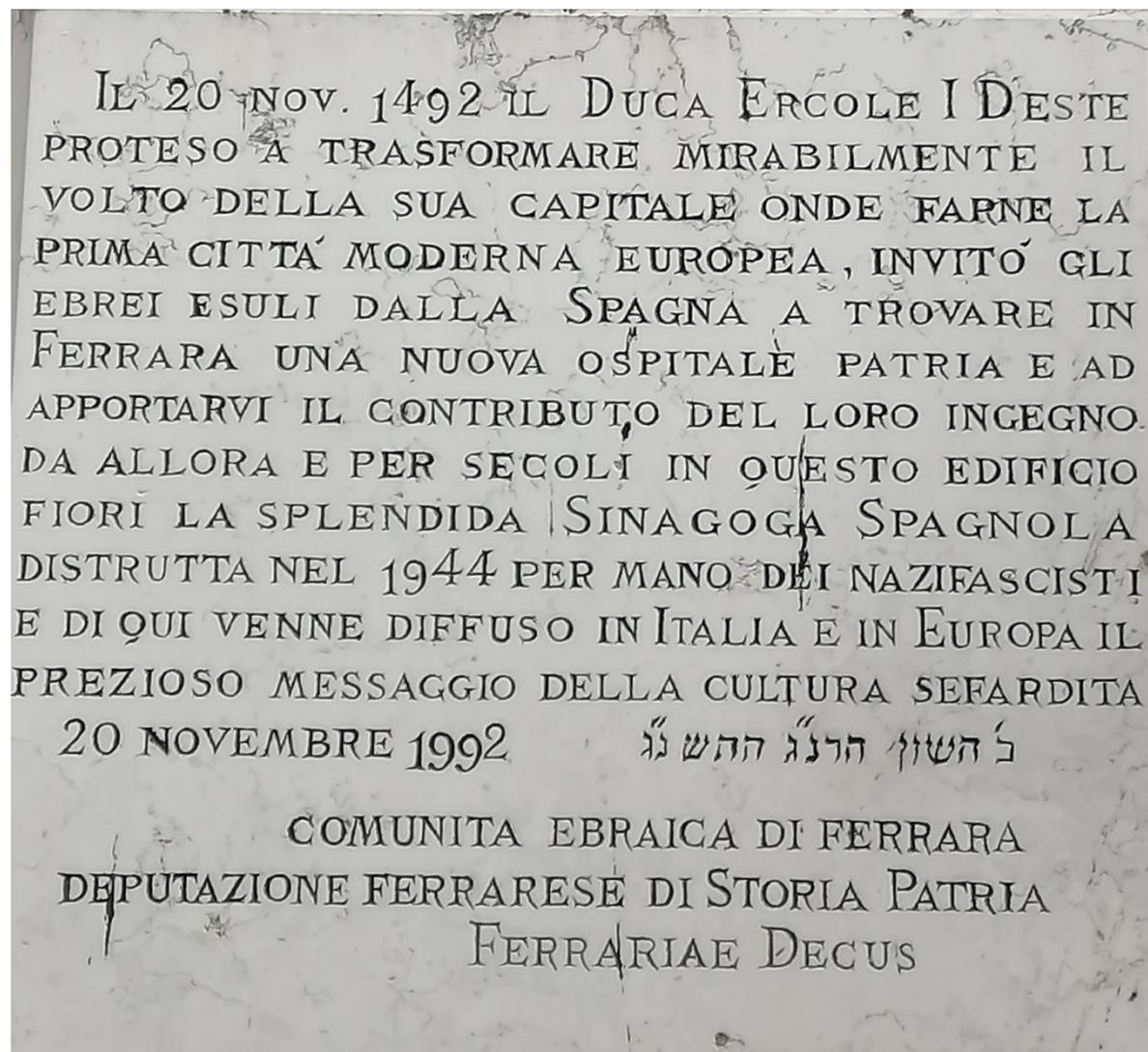
Ferrara ai tempi di Paracelso

- **Stabilità economica militare**
- **Centro di interessi politici (Papato, Sforza, Venezia, Francia)**
- **Vivace città sul piano culturale, artistico e letterario**
- **Sede umanesimo e inizio rinascimento**
- **Università attrattiva (Copernico vi si laurea nel 1503)**
- **Influsso cultura ebraica**



Copernico

Ferrara all'epoca degli studi ferraresi di Paracelso Ebrei esuli dalla Spagna invitati a Ferrara per farne la 1° città moderna europea (1492)



Ferrara all'epoca degli studi ferraresi di Paracelso

1493 :
inizia la costruzione
del Palazzo dei
Diamanti, su progetto
dell'architetto Biagio
Rossetti



Ferrara all'epoca degli studi ferraresi di Paracelso

1502: Matrimonio in pompa magna di Alfonso I, figlio di Ercole d'Este, con Lucrezia, figlia del Papa Alessandro VI Borgia



Ferrara all'epoca degli studi ferraresi di Paracelso



**1516:
Pubblicazione
dell'Orlando
Furioso, poema
cavalleresco di
Ludovico Ariosto**

Ferrara 1513

- Governata dal Duca Alfonso I° d'Este, magnate illuminato
- Università di Ferrara: Niccolò Leonicensino



Ferrara: Niccolò Leonicensino (1428-1524)

- **Umanista, amico di Ludovico Ariosto, che lo ricorda nell'Orlando Furioso**
- **Profondo conoscitore dei testi antichi della medicina**
- **Traduce gli aforismi di Ippocrate**
- **Studia Iue**
- **1492: Leonicensino critica la Naturalis Historia di Plinio il vecchio (enciclopedia di 37 libri; 77): vibrante dibattito nel mondo accademico**

Leoniceno, maestro ferrarese di Paracelso

- **Valendosi della sua conoscenza del greco e del latino, nonché della sua maestria quale medico e naturalista, introduce il metodo critico revisionistico ai testi scientifici dell'antichità greca e latina**
- **Dà inizio al libero esame ed all'osservazione della natura attraverso il metodo sperimentale**

Allievi di Leonicenso a Ferrara

- **Antonio Musa Brasavola (1534)**
critica le opere classiche di medicina e le loro traduzioni:
l'esperienza è maestra di tutto, a prescindere dagli scritti greci, romani ed arabi
- **Giovanni Manardo:** studi sulla preparazione dei farmaci



La laurea in Medicina di Paracelso

- **Studi in Medicina a Ferrara dal 1513 al 1515**
- **Scrive «der loblichen hohen Schul zu Ferrara» («lodevole Università di Ferrara»)**
- **In una sua dichiarazione scritta, sotto giuramento alle autorità di Basilea, riferisce di essersi laureato a Ferrara***

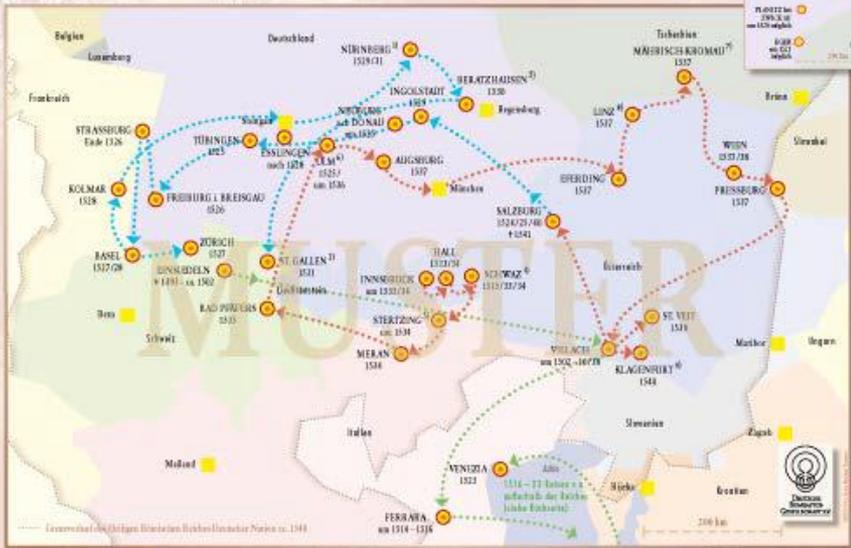
*Archivio di stato di Basilea. Archivio giudiziario D 24. Protocollo 21.5.1527

Paracelso studia a Ferrara fino al 1515 e qui si ritiene abbia adottato il suo nome pseudoumanista: ipotesi

- 1. Abitudine fra gli umanisti di assumere una versione latina o greca del proprio nome**
- 2. Paracelso è traduzione latina o greca del cognome paterno (Hohenheim)**
- 3. Paracelso: essere migliore o simile a Celso (para: oltre, accanto)**
 - Celsus: Aurelio Cornelio Celso, scrittore romano del 1° secolo, enciclopedista, autore del *De re medicina*, sintesi della scienza medica del tempo**
 - *De re medicina*, testo smarrito e recuperato nel 1428, viene stampato nel 1478; testo usato all'epoca a Ferrara**

WICHTIGE STATIONEN DER WANDERSCHAFT DES THEOPHRASTUS BOMBAST VON HOHENHEIM,
genannt PARACELSUS (1493 - 1541) im mitteleuropäischen Raum (Grenzenverlauf zu Beginn des 21. Jahrhunderts)

AUSSCHNITT SACHSEN/BOHEMEN



ENTSTEHUNG / DRUCK
ANGEWÄNDTE SCHRIFTEN

1) Feingramm
2) Von der langweiligen und
langweiligen, 1511
3) Dichtes von der Zeit

4) Dichte Große Wandern, 1511
5) Anwesenheitsort
6) Rück von den letzten Krankheiten
7) Kleine Schriften (i.e. Sieben Dekretale)

8) Wanderwege 1511 - 1512
9) Wanderwege 1524 - 1525
10) Wanderwege ab 1531

Paracelso: se uno vuole conoscere molte malattie deve viaggiare

- Medico itinerante
- Visite a minatori
- Studio di malattie locali
- Esperienze disparate
- Medico militare

Basilea 1527-28



- Chiamato per curare il famoso editore Giovanni Froben
- Frequenta un circolo di artisti, filosofi e umanisti, fra cui Erasmo da Rotterdam
- Insegna all'Università
- Qui brucia con gli studenti i testi classici di Galeno ed Avicenna
- Allontanato dall'Università riprende a viaggiare
- Muore a 48 anni (1541): dopo una rissa a Salisburgo, forse per intossicazione cronica da mercurio

Definizioni di Paracelso

- Il genio eretico della medicina
- Lutero della medicina
- L'ultimo alchimista



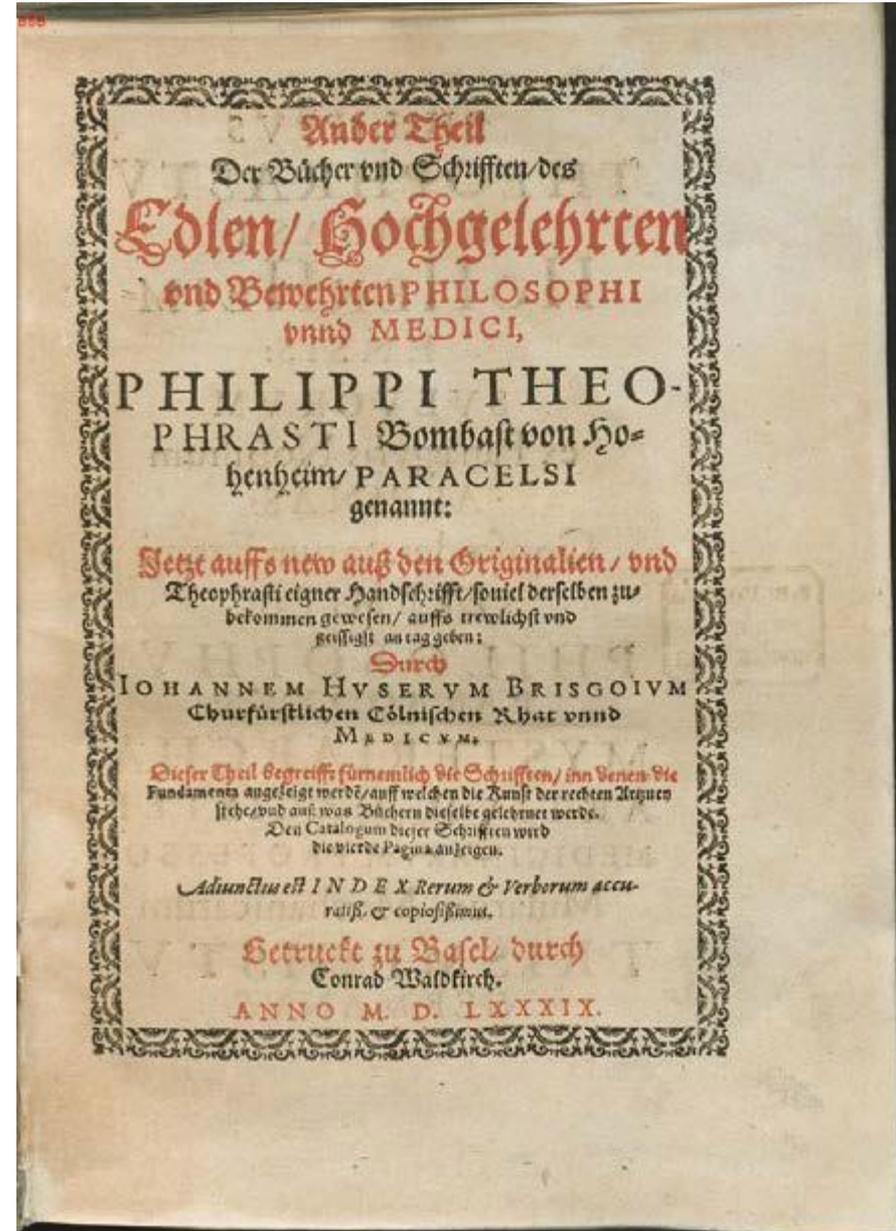
Miracle doctor or quack?

Titolo di slide presentata da M. Wilks
President of the European Association
of Poisons Centres Clinical
Toxicologists
37° *International* Congress
of the Association
16-19 May 2017, Basel

- Prolifico scrittore di testi di medicina, astronomia, naturalismo, filosofia
- Spirito ribelle, testardo, litigioso
- Rifiuta la teoria galenica dei 4 umori a base della vita, fondamento della medicina all'epoca
- Sfida la tradizione medica:
«ogni medico deve essere ricco di conoscenza e non solo di ciò che è scritto nei libri; i suoi pazienti devono essere il suo libro e da ciò non sarà tratto in errore»
- Introduce il concetto di rimedi dosati per le malattie: estratti di piante e metalli, fra cui il mercurio



- Ritiene che anche sostanze tossiche possono avere un effetto terapeutico a dosi adeguate
- Introduce la chimica nella medicina sostenendo l'uso di specifici rimedi alla dose corretta piuttosto che rimedi generici per curare tutto (es: mercurio usato per la terapia della lue)



Definizione di tossicologia

Toxicology is the qualitative and especially the quantitative study of the injurious effects of chemical and physical agents, as observed in alterations of structure and response in living systems

Hayes WJ. Introduction. In: Handbook of Pesticide Toxicology. 1991; Vol 1, p 1. Academic Press

Quantitative study: concetto di dose-risposta

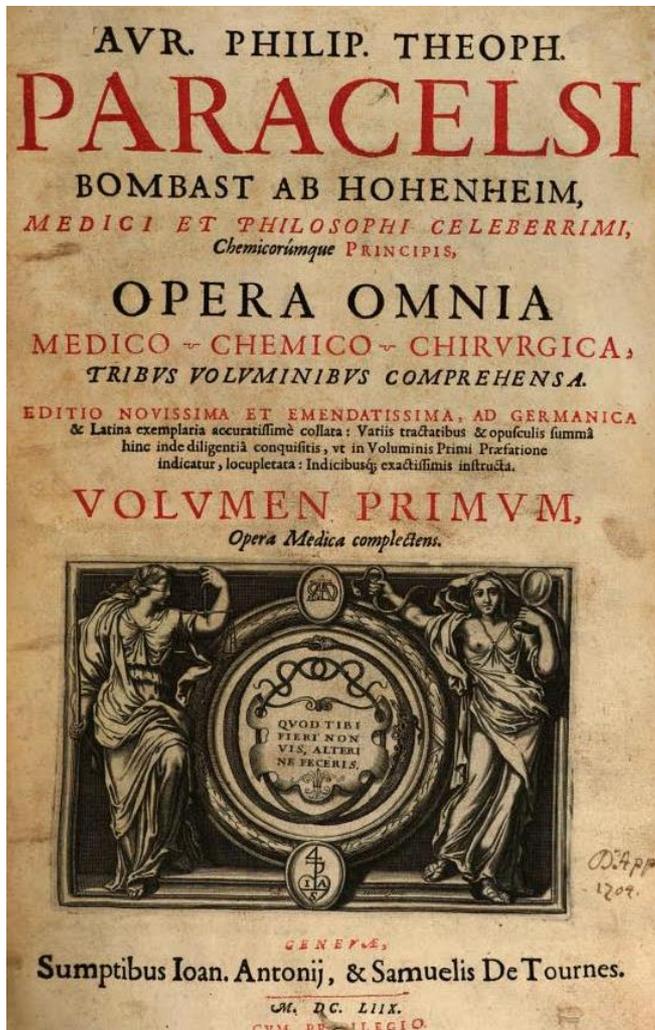
What is there that is not poison?
A study of the *Third Defense* by Paracelsus.
Deichmann WB. Arch Toxicol 1986; 58: 207-13

- Perdita, ritrovamento, perdita finale manoscritto originale (3° Difesa) Paracelso (1538)
- Edizioni successive, in tedesco del 1564, 1574, 1589, 1616 presentano la definizione con senso negativo:
«la dose da sola fa che una sostanza non è veleno»
- 1° edizione completa in latino (1603) (senso negativo):
«*dosis sola facit, ut venenum non fit*»
- Edizione parziale in latino (1566): frase in positivo, togliendo 3 parole: «*dosis sola facit venenum*»

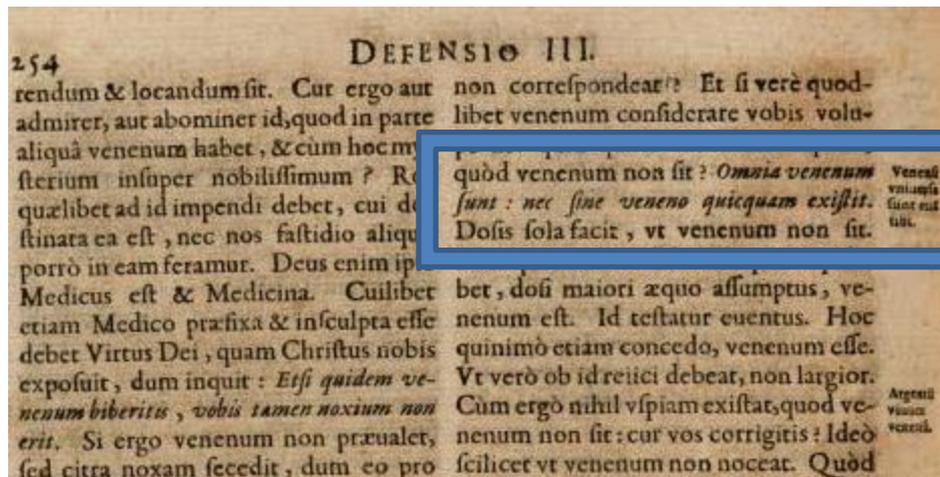
**What is there that is not poison?
A study of the *Third Defense* by Paracelsus.
Deichmann WB. Arch Toxicol 1986; 58: 207-13**

**La definizione originale, con forma negativa
(la dose determina che una sostanza non è un veleno):**

- **propone la relazione dose-risposta**
- **teorizza l'esistenza di assenza di effetti per bassi livelli di una sostanza**
- **introduce il concetto di valore soglia, oltre il quale si ha l'effetto tossico, come teoria piuttosto che come prova, non avendo la possibilità di una misurazione quantitativa**



Opera Omnia, 1658



Omnia venenum sunt, nec sine veneno quicquam existit. Dosis sola facit, ut venenum non fit.

Tutte le cose sono un veleno e non esiste nulla che sia senza veleno. Solo la dose fa che una sostanza non è veleno.

Storia della Tossicologia

Wax P. Historical principles and perspectives: Goldfrank's. Toxicologic Emergencies 7° ed, 2002

4500 a.C, Sumeri: dea Gula associata ai veleni

2000 a.C, Shen Nung: imperatore cinese interessato a antidoti

850 a.C, Omero: Ulisse usa i veleni dei serpenti nelle frecce

399 a.C, Socrate: muore per effetto della cicuta

300 a.C, Teofrasto: tossicità di vegetali in *Historia Plantarum*

80 a.C, Mitridate VI: assunzione di piccole dosi di 36 sostanze

30 a.C, Cleopatra: suicida da morso di cobra

80, Dioscoride: classifica tossici animali, vegetali e minerali

170, Galeno: scrive De Antidotis I e II

850, Ibn Wahshiyya (arabo): trattato di tossicologia

1300, Pietro d'Abano (PD): trattato *De Venenis*

Paracelso, nasce la tossicologia

- **Approccio scientifico alla tossicologia per il concetto di dose-risposta**
- **Il primo ad enfatizzare la natura chimica delle sostanze tossiche**
- **E' necessaria una precisa osservazione e sperimentazione per determinare la vera risposta alle sostanze chimiche**

Grandjean P. Paracelsus revisited: the dose concept in a complex world.
Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016; 119: 126-32

La tossicologia dopo Paracelso

Wax P. Historical principles and perspectives: Goldfrank's. Toxicologic Emergencies, 7° ed, 2002

➔ **Piso W (1611-78): potere emetico ipecacuana**

➔ **Ramazzini B (1633-1714): nasce tossicologia occupazionale**

➔ **Pott P (1714-88): cancro scroto nello spazzacamino**

➔ **Dupuytren G (1777-1835): gastrolusi rimuove tossici**

➔ **Garrod A (1846): studio carbone (antidoto) in modello animale**

➔ **Orfila B (1787-1853): prelievi autoptici come prova del veleno**

➔ **Bernard C (1813-78): studia monossido carbonio (CO) e curari**

➔ **Nieman A (1860): isolamento della cocaina**

➔ **Lewin L (1850-1929): studio di veleno di serpenti, oppio;
classifica sostanze psicoattive**

.....



19° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

BOLOGNA

11-12 Febbraio 2020

Savoia Regency Hotel

Paracelso
nel XXI secolo:

«Dosis sola facit,
ut venenum non fit»